Aus der Universitätskinderklinik in Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Knauer.

Über Prophylaxe der Masern mit besonderer Berücksichtigung des Placentarextraktes und des Homoserans.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 17. Oktober 1939

von

Ursula Schmittdiel
aus Dortmund i. W.

Bonn 1940
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt

mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

der Universität Bonn.

Referent: Dr. med. habil. Hassmann

i. V. für Prof. Dr. Knauer

Korreferent: Prof. Dr. Tiemann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über Prophylaxe der Masern mit besonderer Berüksichtigung des Placentarextraktes und des Homoserans.

Ist es überhaupt erforderlich, liegt vielleicht ein höheres sozialhygienisches Interesse vor gegen Masern, die im Volke allgemein gering und als ungefährlich eingeschätzt werden, eine Prophylaxe zu treiben? An sich wären die Masern eine harmlose Infektionskrankheit. Ungeachtet der manchmal recht heftigen Symptome sind ihr Verlauf und auch ihr Ausgang bei einem sonst gesunden, kräftigen, nicht allzu jungen Kinde in guter fachmännischer Behandlung und Pflege als durchaus günstig anzusehen. Und dennoch stehen, was die Mortalität anbetrifft, die Masern heute noch in manchen europäischen Städten unter den vier der wichtigsten kontagiösen Kinderkrankheiten (Masern, Scharlach, Diphtherie, Keuchhusten) an der Spitze. (von Pfaundler, Comby, Henneberg). In manchen Großstädten sterben an Masern oder deren Folgen fast ebenso viele oder noch mehr Kinder als an den anderen drei genannten Infektionskrankheiten zusammengenommen. (v. Pfaundler). Es ist klar, daß somit die Masernsterblichkeit die Gesamtmortalität beeinflusst.

Die hohe Masernsterblichkeit zeigt im Gegensatz zu der Scharlach- und Diphtheriesterblichkeit bis in die neueste Zeit keinen deutlichen Rückgang. Das Wesen dieser schlechten Prognose der Masern liegt zuerst in der allgemeinen Disposition zu dieser Krankheit, ferner in der zu einer Herabsetzung der Resistenz des Organismus führenden Wirkung der Masernanergie und aber auch darin, daß gerade die sozial schlechter gestellten Bevölkerungsschichten durch die Masernkrankheit besonders gefährdet sind. Schlechte hygienische Verhältnisse sind also in dieser Hinsicht bedeutungsvoll. In Wien betrug

z. B. von 1891—1900 in einem Stadtbezirk mit vorwiegend wohlhabender Bevölkerung die Masernsterblichkeit nur 0,55%, wogegen sie in der gleichen Zeitspanne in einem Stadtteil mit vorwiegend armer Bevölkerung 10,99% erreichte.

Die engen Wohnungsverhältnisse, die vermehrte Gelegenheit zu Sekundärinfektionen, die schlechtere Ernährungslage und der schlechtere Gesundheitszustand der Großstadtbewohner beeinflussen die Prognose der Masernerkrankung im negativen Sinne. Nach Jürgensen, Heubner, von Pfaundler beträgt die Zahl der unmittelbaren Masernmortalität in Großstädten 6—7%. Zu diesen sozialhygienischen Momenten kommen aber noch die stets ernst zu nehmenden Komplikationen und Begleiterkrankungen, wie Bronchopneumonie, Diphtherie, Tuberkulose, die durch die allgemeine Resistenzverminderung hinzutreten können. Sie lassen die Masern absolut nicht als harmlose Erkrankung erscheinen. Damit ergibt sich aber auch die Notwendigkeit und die Pflicht, namentlich im Säuglingsalter und im 2. Lebensjahr nach einer wirksamen Masernprophylaxe zu suchen; ja dieselbe stellt ein dringendes Erfordernis der sozialhygienischen Politik dar.

Viele Versuche und mannigfaltige Wege sind in dem Bestreben, einen wirksamen Schutz gegen Masern zu erzielen, beschritten worden.

Um mit von Pfaundler zu sprechen, kommt es zunächst einmal darauf an, die besonders gefährdeten Kinder solange vor der Maserninfektion zu schützen, bis ihr Alter und allgemeiner Gesundheitszustand es ihnen erlauben, die Erkrankung ohne Schaden zu überwinden. Diese willkürliche Beeinflussung des Infektionstermines im Sinne seiner Verschiebung bis zu einer für das Kind günstigen Periode, ist das eine Ziel einer wirksamen Masernprophylaxe (Expositionsprophylaxe). Um dieses Ziel in der allgemeinen Praxis zu erreichen, und darauf kommt es ja vor allem an, müssen aber größte Schwierigkeiten überwunden werden. Zunächst scheint es, wenn man die geringe Widerstandskraft des Masernvirus und die Notwendigkeit

eines innigen Kontaktes mit der Infektionsquelle berücksichtigt, daß auf dem Wege der Isolierung vieles zu erreichen wäre. Dem ist leider nicht so. Einmal bestehen hier die Schwierigkeiten der rechtzeitigen Diagnosestellung, auf der anderen Seite verfügen wir heute weder über die materiellen Mittel, noch über geschultes Fachpersonal in dem Ausmaße, wie es notwendig sein würde, um eine Epidemie durch sofortige Isolationsmaßnahmen im Keime zu ersticken. Auch der an sich wirksamste Isolationsschutz der einzelnen gefährdeten Kinder ist deshalb ohne große praktische Bedeutung, weil sich eine solche Einzelisolierung nur in besser gestellten Familien durchführen läßt.

Durch die vorläufig nicht zu überwindenden Schwierigkeiten in der Isolationsprophylaxe ist das Problem der Masernverhütung in eine andere Richtung geleitet worden. Es ist der Weg der biologischen Prophylaxe, d. h., man will künstlich eine dauernde oder nur vorübergehende Immunität und Resistenzsteigerung erzeugen.

Es gibt hier drei Möglichkeiten:

1. Die aktive Immunisierung,
2. die passive Immunisierung,
3. den Kampf gegen die Masernerkrankung in Form einer unspezifischen Resistenzsteigerung.

1. Die aktive Immunisierung.

Schon 1755 und 1758 haben Brown bzw. Home eine Art Immunisierung versucht, indem sie unverdünntes, nicht abgeschwächtes Masernblut auf undurchmaserte Menschen überimpften. Da sie nach dieser Behandlung Schädlichkeiten beobachteten, gingen sie später dazu über, das infektiöse Material abzuschwächen. Als Ausgangsantigen diente im allgemeinen Blut Masernkranker. Seltener sind Versuche gemacht worden, angebliche Reinkulturen des Masernvirus als Impfstoff zu verwenden. Zur Abschwächung des Antigens sind verschiedene Methoden angewandt worden. So haben Hiroishi und Okamoto, Debré und sein Mitarbeiter Degkwitz nur eine

Verdünnung des Ausgangsmaterials vorgenommen. Andere z. B. Castellini, Savini und auch Debré und Mitarbeiter, Degkwitz, haben durch chemisch-physikalische Prozeduren am Ausgangsmaterial (Lagerung, Erhitzung, Zusatz von Antiseptika) die Abschwächung des Antigens herbeigeführt. Diese Verfahren geben unregelmäßige Resultate. Nur in einem Teil der Fälle konnte eine Immunität erzielt werden.

Einen anderen Weg gehen diejenigen Verfahren, welche die Abschwächung der Impfwirkung auf biologischem Wege anstreben. So schlägt Herrman vor, Säuglinge z. Zt. des noch vorhandenen, aber bereits abgeschwächten maternogenen Schutzes (um den 5. Lebensmonat herum) mit filtriertem Masernrotz permukös zu impfen. Herrman hat beobachtet, daß die Impfreaktionen sehr mild verlaufen. Der Schutz (er prüfte ihn bei 165 Fällen von 1914—1925) soll ein nahezu absoluter sein.

Hierhin gehört auch die kombinierte aktiv-passive Immunisierung, wie sie Richardson und Connor, Degkwitz und de Rüdder, Nicolle, Debré und Ravina durchgeführt haben.

Degkwitz und de Rüdder unterscheiden drei verschiedene Techniken dieser Art der Immunisierung.

1. Die sogenannte Spätdrosselung, d. h. die möglichst spät (etwa am 6. Inkubationstag) ausgeführte Injektion einer zu unterschwelligem Verlaufe der Masernkrankheit ausreichenden Menge von Masernreconvaleszentenserum.
2. Die sogenannte Halbdrosselung, d. h. die rechtzeitige (am 1.—4. Inkubationstag) aber deutlich unterdosierte Injektion von Masernreconvaleszentenserum mit nachfolgender abgeschwächter evtl. aberrierter Masernerkrankung.
3. Der Spätschutz eines absichtlich mit Masern infizierten Kindes, und die absichtlich nach 3—4 Wochen herbeigeführte nochmalige Kontaktinfektion.

Die Erfolge solcher Verfahren sind als sehr gut zu bezeichnen. Das zuerst genannte ist allerdings bezüglich der

Schutzwirkung gegen die Erkrankung unsicher. Das zweite und dritte Verfahren ergeben eine jahrelange, vielleicht lebenslange Immunität. Schutzkörper lassen sich in solchen Fällen immer nachweisen.

Dennoch haben diese Methoden keinen breiten Eingang in die Praxis finden können. Die regelwidrige Verlängerung der Inkubationsperiode und die atypischen Zeichen der Erkrankung können bei der Halbdrosselung die Hausepidemien sehr in die Länge ziehen.

Vor einigen Jahren haben Caronia und Sindoni Versuche unternommen, eine aktive Masernimmunisierung mit den vermeintlichen Reinkulturen des angeblichen Masernmikrokokkus durchzuführen. Leider haben sich die Ergebnisse als eine Täuschung herausgestellt. Über die aktive Immunisierung mit dem Tunicliff'schen Erreger ist nichts verlautet. Japanische Forscher wie Taniguchi, Hosokawa, Kuga und Terada berichten 1935 über sichere Erfolge in der Masernprophylaxe, die sie mit aktiver Immunisierung erreicht haben wollen. Es sind die Ergebnisse meines Wissens bisher nicht nachgeprüft worden.

Man muß also zusammenfassend zur aktiven Immunisierung sagen, daß es heute wohl eine erfolgreiche Morbillisation gibt, daß sie aber eine für die allgemeine Praxis noch nicht brauchbare Form erreicht hat. Ihre Anwendung ist daher nur in der Anstaltsbehandlung und höchstens individuell möglich.

2. Passive Immunisierung.

Bei weitem bedeutungsvoller und geradezu bahnbrechend in der Masernprophylaxe war die grundlegende Feststellung, daß das Blut von Masernreconvaleszenten Antikörper enthält, welche einen sicheren und spezifischen Schutz gegen die Masern gewährleisten.

Zuerst haben Nicolle und Conseil 1916 auf diese Tatsache aufmerksam gemacht. Dennoch kommt Degkwitz das große Verdienst zu, die Methode der passiven Masernimmunisierung unabhängig von seinen Vorgängern praktisch ausgebaut

und ihre Brauchbarkeit begründet zu haben. Wenn auch der praktischen Anwendungsmöglichkeit der Masernprophylaxe mit Hilfe von Masernreconvaleszentenserum enge Grenzen gezogen sind, wie es sich mit der Zeit herausgestellt hat, so bleibt doch die Tatsache uneingeschränkt bestehen, daß man, wenn es darauf ankommt, ein schonungsbedürftiges Kind vor den Masern zu schützen, oder eine Hausepidemie schnell zum Stillstand zu bringen, in dem Masernreconvaleszentenserum ein sicheres Mittel zur Verfügung hat. Das Wesen der Degkwitz'schen Methode liegt darin, daß man das Blutserum von sonst gesunden Masernreconvaleszenten nimmt und den zu schützenden Individuen im Inkubationsstadium intramuskulär injiziert. Dabei hängt die prophylaktische Wirksamkeit 1. von der Antikörperkonzentration des Serums, 2. von dem Zeitpunkt der Einspritzung ab. Der Höhepunkt der Bildung der Masernantikörper fällt auf den 7.—9. Tag nach der Entfieberung. Weiter hängt die Antikörperkonzentration vom Alter des Spenders (sehr junge Kinder sind schlechtere Antikörperbildner als die älteren) sowie von seinen individuellen Eigentümlichkeiten ab. Degkwitz empfiehlt aus diesen Gründen die Anwendung von Mischseren von mindestens drei verschiedenen Individuen. Die Einspritzung muß zwischen dem 1. und 6. Inkubationstag (einschl.) erfolgen, will man einen sicheren Schutz haben.

Vom 8. Inkubationstag an ist die Anwendung auch sehr großer Serumdosen wirkungslos. Je früher man spritzt, umso kleinere Dosen reichen aus, um die Krankheit zu verhüten. Degkwitz hat das Masernreconvaleszentenserum nach sogenannten Schutzeinheiten dosiert. Unter einer Schutzeinheit versteht er diejenige Serummenge (in ccm), welche ein infiziertes Kind von $3^1/_2$ Jahren, wenn die Dosis bis zum 4. Inkubationstag injiziert wird, vor der Erkrankung schützt. Diese Dosis beträgt durchschnittlich $3^1/_2$—4 ccm und genügt bei Kleinkindern bis zum 5. Inkubationstag. Vom 5. Inkubations-

tag an müssen schon zwei Schutzeinheiten, also etwa 8 ccm eines optimalen Serums gespritzt werden.

Die genaue Bestimmung des Infektionstermines stößt oft auf erhebliche Schwierigkeiten, deshalb sollen stets höhere Serumdosen gegeben werden. Das Alter und die Größe der Kinder spielen ebenfalls eine Rolle bei der Dosierung. Ältere und größere Kinder müssen mit 2—3 Schutzeinheiten behandelt werden. Gibt man unterschwellige Serumdosen zur richtigen Zeit, kommt es zu einem veränderten Ablauf der Masernkrankheit, zu mitigierten oder aberrierten Masern.

Wenn ich schon erwähnte, daß der praktischen Anwendungsmöglichkeit des Masernreconvaleszentenserums enge Grenzen gesteckt sind, so liegt das vornehmlich an den Schwierigkeiten, die einer Beschaffung des so bedeutungsvollen Serums entgegenstehen.

Es können als Serumspender natürlich nur ganz gesunde, tuberkulose- und luesfreie, nicht allzu junge Masernreconvaleszenten vom 7.—9. Tag der Reconvaleszenz in Frage kommen. Die bei der Bevölkerung bestehende Scheu vor der Blutentnahme, die geringe Einschätzung der Masern tun ihr Übriges, um die Gewinnung des Masernreconvaleszentenserums zu erschweren. Am schwierigsten gestaltet sich natürlich die Serumbeschaffung auf dem Lande, wo keine großen Spitäler zur Verfügung stehen. Und schließlich muß berücksichtigt werden, daß der prakt. Arzt oft erst dann zu Masernkranken kommt, wenn Komplikationen aufgetreten sind, und somit die wertvolle Zeit zur erfolgreichen Injektion bereits verstrichen ist.

Die Gewinnung des Masernreconvaleszentenserums geschieht auf folgende Weise:

Das Blut wird zwischen dem 7. bis 9. Tag der Reconvaleszenz steril aus der Vene entnommen, das abgeschiedene Serum von je drei Reconvaleszenten gemischt, mit einem Antiseptikum versetzt (bis 5%ige Karbolsäure und 1%iges Yatren nach de Rüdder) und am besten im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet, nachdem es zu je einer Schutzeinheit in

Ampullen verteilt worden ist. Die zugeschmolzenen, evakuierten Ampullen werden nummeriert, protokolliert und nach Bedarf abgegeben. Die Haltbarkeit eines derartig präparierten Serums ist eine sehr große, vielleicht praktisch unbegrenzte. Vor dem Gebrauch wird es in destilliertem Wasser gelöst.

Wegen der eben erwähnten Schwierigkeiten hat Degkwitz angeregt, das unvergleichlich leichter zu beschaffende Erwachsenenserum zu verwenden. Erwachsene können ja bei uns durchweg als durchmasert und immun betrachtet werden. Degkwitz hielt aber diese Methode mit Rücksicht auf die geringe Antikörperkonzentration für zu unsicher. Erst Rietschel (Würzburg) verhalf dieser Methode zu einer praktischen Bedeutung. Rietschel injizierte als erster außer dem Erwachsenenserum auch defibriniertes und Gesamtblut zum Zwecke des Masernschutzes. Die Erfolge des Rietschel'schen Verfahrens sind ungleichmäßig, und voller Schutz tritt nur in einem wechselnden Prozentsatz der Fälle ein. Das ist wahrscheinlich auf die Ungleichmäßigkeit des Antikörpergehaltes des Erwachsenenblutes zurückzuführen. Dennoch wird von vielen Autoren diese Methode gerade für den praktischen Arzt empfohlen, da die Krankheit sehr oft wesentlich abgeschwächt wird, dazu kommt die Einfachheit der Technik, ferner der Umstand, daß die Eltern meist gern ihr Blut für ihr krankes Kind hergeben. Ein abgeschwächter Krankheitsverlauf kann für ein schwächliches, rachitisches oder tuberkulöses Kind von entscheidender Bedeutung sein.

Von den Versuchen, eine Verbesserung der Rietschel'schen Methode zu erzielen, sind vor allem die Anregungen Knauer's zu erwähnen, man solle das Erwachsenenserum von Ärzten und Pflegepersonal, also von Menschen, die in dauerndem Kontakt mit Masernkranken stehen, gewinnen. Knauer geht dabei von der Annahme aus, daß das Serum dieser Menschen eine höhere Antikörperkonzentration gegen Masern aufweist. Man hat mit dieser Methode auch sehr günstige Erfolge erzielen können. Die Dosierung war 5—10 ccm.

Neuerdings teilte Wentzler auf der 46. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 1938 folgende interessante Beobachtung mit: Bei einem eineiigen Zwillingspaar, das vom Vater gleich viel Blut intramuskulär erhielt, erkrankte das eine Kind so, als ob nichts geschehen wäre, während das andere gut geschützt war. Nachträglich wurde festgestellt, daß die Blutgruppe des geschützten Kindes der des Vaters entsprach. Jetzt bestimmt Wentzler jedesmal vor der Elternblutprophylaxe die Blutgruppe des Spenders und des Empfängers. Er injiziert nur noch Blut von der gleichen Blutgruppe und habe seitdem keine Versager mehr beobachtet.

Aus all den erwähnten Methoden und Versuchen, ein allgemein brauchbares, prophylaktisch sicher wirkendes Mittel gegen Masern zu finden, geht hervor, daß das Problem noch nicht zufriedenstellend gelöst werden konnte. Wenn es einmal gelingen sollte, ein prophylaktisch wirksames Tierserum, ähnlich wie es in Form des Diphtherieserums gegen Diphtherie gelungen ist, herzustellen, dann erst kann das Problem als gelöst gelten. Degkwitz u. v. a. haben auch in dieser Richtung gearbeitet. Degkwitz hat Serum von Hammeln geprüft, die er vorher mit Masernviruskultur immunisiert hatte. Ruth Tunicliff und ihre Mitarbeiter injizierten Serum der mit den grünwachsenden Diplokokken bzw. ihren Giften immunisierten Ziegen. Alle diese Sera konnten durchaus nicht die auf sie gesetzten Hoffnungen erfüllen. Dagegen erwies sich das von Baar erstmalig angewandte menschliche Schutzserum als ein prophylaktisch gut wirkendes Mittel gegen Masern. Baar injizierte gesunden durchmaserten Erwachsenen Blut masernkranker Kinder und bewirkte dadurch ein Ansteigen der Masernantikörper im Blute der so Behandelten. Durch die Injektion des in dieser Weise reaktivierten Erwachsenenserums in den ersten 4 Inkubationstagen konnte in vielen Fällen der Ausbruch der Erkrankung verhindert werden.

3. Unspezifische Resistenzsteigerung.

Vielfach hat man sich die Frage gestellt, ob nicht durch eine unspezifische Resistenzsteigerung die Masern verhütet oder wenigstens abgeschwächt werden könnten. Die Meinungen darüber sind absolut nicht einheitlich. Während Schilling, der mit Caseosan, Kleinschmidt, der mit Aolan, Galli und Brather, die mit Pferdeserum bzw. Kuhmilch arbeiteten, über positive Ergebnisse berichten, lehnen Degkwitz u. a. diesen Gedanken glatt ab. Von Groer's Erfahrungen mit Pferdeserum ergaben negative Resultate. Von Groer und Redlich berichten von Erfolgen mit dem sogenannten Heteroantigen von Forssmann, es handelt sich hier um Meerschweinchenorganextrakte. Vorläufig haben diese Versuche nur theoretische Bedeutung.

Zu einer richtigen Beurteilung und Wertung der verschiedenen Methoden der biologischen Masernprophylaxe zu gelangen ist keineswegs einfach, sind doch dabei zu viele Momente zu berücksichtigen, die die Ergebnisse nach der einen oder anderen Seite beeinflussen können. So sind viele Faktoren für das Erkranken oder Nichterkranken exponiert gewesener Kinder entscheidend. Man muß bedenken, daß man nicht immer mit Sicherheit sagen kann, ob ein Kind noch ungemasert oder evtl. schon immun ist, außerdem kommt es auf die Infektiosität der Infektionsquelle und die verschiedene Intensität des Kontaktes an. Dazu kommt, daß durch Außerachtlassung wichtiger Versuchsbedingungen viele derartige Versuche zu Fehlschlüssen geführt haben.

Bei der Besprechung der Masernprophylaxe in Form der aktiven Immunisierung mußte gesagt werden, daß diese Methode sich nicht hat durchsetzen können.

Obgleich die in der Hauptsache von Degkwitz geschaffene passive Immunisierung mit Masernreconvaleszentenserum zur Masernverhütung Bedeutendes leistet und von fast allen Autoren als das bisher sicherste Mittel in der Masernprophylaxe betrachtet wird, stehen der praktischen Anwendungs-

möglichkeit die bereits oben erwähnten Schwierigkeiten einer sofortigen und ausreichenden Beschaffung des Serums entgegen. Die Injektion von Erwachsenenblut sowie die Verabreichung des reaktivierten Erwachsenenserums an Stelle des schwer zu beschaffenden Masernreconvaleszentenserums können in manchen Fällen als wertvoller Notbehelf gelten.

Die Meinungen darüber, ob man durch eine unspezifische Resistenzsteigerung die Masern wirksam verhüten oder abschwächen kann, gehen weit auseinander, und die Resultate der in dieser Richtung gehenden Versuche sind keineswegs ermunternd. Man muß also gestehen, daß die bisherigen Methoden der Masernverhütung als unzureichend anzusehen sind.

Unter vielen anderen Versuchen und Bestrebungen der neuesten Zeit, das Problem der Masernprophylaxe dennoch zu lösen, verdienen vor allem die Versuche mit verhältnismäßig leicht zu beschaffenden Placentarpräparaten besondere Beachtung. Es ist im Grunde genommen nichts anderes als eine Form passiver Immunisierung. Die betreffenden Forscher gingen von der Tatsache aus, daß Säuglinge im 1. Lebenshalbjahr fast nie an Masern erkranken und nehmen an, daß Schutzstoffe gegen das Masernvirus im kindlichen Körper vorhanden sein müssen. Es lag daher nahe, diese Schutzstoffe in der mütterlichen Placenta zu vermuten und zu suchen.

So veröffentlichte Salazar de Souza 1932 erstmalig die Ergebnisse seiner Versuche mit frischem Placentarblut, die er in den Jahren 1929—1932 angestellt hat. Salazar de Souza injizierte zur Masernverhütung an seiner Klinik das Placentarblut in Mengen von 5—6 ccm, wobei er in über 63,4% Immunisation erreichte, in manchen Jahren sogar 100%. Manche Fälle, die nicht völlig immunisiert waren und Masern bekamen, machten diese auffallend leicht durch. 1936 machte Salazar de Souza Mitteilung über neuere Erfahrungen mit der Immunisierungsmethode mit Placentarblut, die er anläßlich einer 1934—1935 in Lissabon herrschenden Masernepidemie sammeln konnte. Zur Immunisierung verwandte er Blut oder Serum,

das unter strengsten Kautelen aus der Placenta genommen wurde. Mit Injektionsdosen von 4—10 ccm innerhalb der ersten vier Tage der Inkubation erreichte Salaza de Souza mit täglich abnehmender Sicherheit Schutz vor Ausbruch der Masern. Das Optimum seiner Erfolge war 77,3% Geschützte. Nach dem 5. Tag ist kein immunisatorischer Effekt mehr zu erwarten. Die Immunitätsdauer gibt der Autor mit 1—2 Monaten an. Die Wiederholung der Immunisierung gewährte denselben Schutz wie die erste Injektion. Bei unvollkommener Schutzwirkung kam es zum Auftreten mitigierter Masern (Verlängerte Inkubationszeit, Abkürzung der Fieberperiode, Blässe des Exanthems, Fehlen oder Milderung der katarrhalischen Erscheinungen). Die immunisatorische Wirkung des aus der Placenta gewonnenen Blutes (Serum) führt Salazar de Souza auf das Vorhandensein hochwirksamer, unspezifischer, in der Placenta selbst gebildeter Schutzstoffe zurück. Nach seiner Meinung handelt es sich hier um eine Gruppenimmunisierung, wobei neben Masernantikörpern auch solche gegen Scharlach wirksam sind. Die im Placentarblute befindlichen, aus dem mütterlichen Blute stammenden, spezifischen Masernschutzstoffe spielen dagegen nach diesem Forscher nur eine untergeordnete Rolle. Rietschel (Würzburg) nimmt dagegen an, daß es sich beim Placentarblut um eine gewöhnliche Immunisierung mit Normalblut handelt, das spezifische Antikörper enthält.

Accordini kam bei Nachprüfung der Masernprophylaxe mittels Placentarblutes zu einem negativen Ergebnis. Dagegen hatte G. Finkelstein mit einem Serum, das er aus der Placenta von Wöchnerinnen gewann, bei prophylaktischer und therapeutischer Injektion gute Erfolge. Sein Placentarserum bewährte sich genau so gut wie Reconvaleszentenserum und brachte, rechtzeitig angewandt, völligen Schutz gegen Masern. Selbst bei bereits bestehenden Masern zeigten diese nach Injektion seines Serums einen abortiven Verlauf. Er injizierte allerdings 50—60 ccm.

Die spanischen Autoren Bazán, Florencio und Enrique Sujoy berichten ebenfalls über Erfahrungen der Immunisierung mit Placentarblut, halten aber das amerikanische Präparat „Immune Globuline (Human)", das ein Extrakt aus menschlichen Placenten darstellt, für das bei weitem praktischste Mittel für die Masernprophylaxe. In 79 Fällen, bei denen Bazán, Florencio und Enrique Sujoy „Immune Globuline", also Placentarglobulinextrakt, injizierten, blieben 64 Kinder trotz Kontakt mit Masernkranken frei von Masern, 15 dagegen erkrankten doch. Bei diesen wurden mit einer Ausnahme mitigierte Masern beobachtet.

Bei 46 Kindern wurde der Extrakt auf der Höhe der Erkrankung injiziert mit dem Ergebnis, daß bei 43 Fällen eine Verkürzung der Krankheitsdauer eintrat, und eine Vermeidung jedweder Komplikationen erzielt wurde. Bei den letztgenannten 46 Kindern wurde neben dem nordamerikanischen Globulinextrakt, der in Mengen von 2—6 ccm gegeben wurde, auch ein argentinisches Placentarextraktpräparat in Dosen von 5—10 ccm verabfolgt. Die Autoren empfehlen diese Behandlung nicht nur zur Prophylaxe, sondern auch als Therapie, weil die dadurch bedingten mitigierten Masern eine definitive Immunität gegen die Krankheit ergeben, was für Kinderheime und auch in der Privatpraxis von großer Bedeutung erscheint. Um eine sichere Schutzwirkung zu erzielen, müsse das Präparat innerhalb der ersten 5 Inkubationstage gespritzt werden.

Mc. Khann, Fu Tang Chu und Charles waren die ersten Forscher, die 1933 über günstige Erfolge mit Placentarextrakten in der Masernverhütung berichten konnten. Der Placentarextrakt wurde von diesen Autoren folgendermaßen hergestellt:

Die Placenten gesunder, gebärender Frauen wurden gleich nach der Geburt zerkleinert und dann mit 4%iger Salzlösung extrahiert. Dieser Extrakt wurde mit verschiedenen Fällungsmitteln, insbesondere mit Ammoniumsulfat weiterbehandelt, und es wurden verschiedene Eiweißfraktionen eliminiert. Es ergab

sich nun, daß am wirksamsten der Placentarvollextrakt bei Verhütung und Milderung der Masern war. Aber auch die Fraktionen (Euglobulin und Pseudoglobulin) wirkten noch schutzbringend, wenn auch nicht mehr so gut. Mc. Khann und Mitarbeiter sind der Meinung, daß es sich hier nicht um eine spezifische Immunisierung gegen Masern handelt, vielmehr liege hier eine Gruppenimmunisierung vor, wie es übrigens Salazar de Souza für das Placentarblut ebenfalls annimmt. Mc. Khann sowie Fu Tang Chu stellten fest, daß beim Placentarextrakt die Scharlach- und Diphtherie-Antikörper ganz besonders in der Pseudoglobulinfraktion erscheinen, während die Masern- und Poliomyelitisantikörper auf verschiedene Eiweißfraktionen verteilt sind. Mc. Khann, Fu Tang Chu und Charles wandten den von ihnen hergestellten Placentarextrakt in der Kinderklinik zu Boston an. Es gelang ihnen zunächst, bei einer Dosierung von 3—10 ccm dieses Placentarextraktes, bei 38 von 43 Kindern eine Erkrankung an Masern zu verhüten. Nach einer neueren Zusammenstellung über umfassendere Untersuchungen erzielten sie angeblich bei 1011 Kindern einen Schutz von 72%. Durch vergleichende Untersuchungen über den praktischen Wert von Erwachsenenserum, Masernreconvaleszentenserum und Placentarextrakt (menschliches Immunglobulin) zur Verhütung oder Mitigierung der Masern sind dieselben Forscher zu folgenden Ergebnissen gekommen:

In 584 mit Erwachsenenserum behandelten Fällen wurden in 56,4% eine Verhütung und in 23,8% der Fälle eine Abschwächung der Erkrankung erzielt. In 1627 Fällen, bei denen Masernreconvaleszentenserum injiziert wurde, erreichte man eine Verhütung in 75,4% und eine Abschwächung in 16,8%. Mit Placentarextrakt wurden 2740 Kinder behandelt. Dabei wurden in 64,3% der Fälle Verhütung und in 30,4% eine Abschwächung der Krankheit erreicht. Mc. Khann, Charles F. und Fu Tang Chu glauben, daß die Dauer der durch Placentarextrakt erzielbaren Immunität zwei Wochen betrage. Während

dieser Zeit seien die Kinder völlig gegen die Masernerkrankung geschützt. Käme es in der dritten und vierten Woche nach der Injektion von Placentarextrakt zu einer Maserninfektion, so verlaufe die Krankheit in abgeschwächter Form.

1935 berichtete der Amerikaner Levitas Irving über die Ergebnisse, die er bei der Behandlung mit einem von ihm selbst hergestellten Placentarpräparat erzielte. Levitas Irving stellte sich seinen Placentarextrakt folgendermaßen her: Er nahm die Placenten von völlig gesunden Frauen, zerkleinerte sie und extrahierte sie mit einer Salzlösung. Diese Lösung wurde dann zentrifugiert und mit Ammoniumsulfat versetzt, so gewann er die Globuline, die dann gereinigt wurden. Levitas Irving nimmt, wie seine Landsleute Karelitz Samuel Greenwald und H. J. Klein an, daß die Masernantikörper vorwiegend an das Globulin gebunden sind. Das letzte Filtrat enthält dann nach Angabe von Levitas Irving 12 mg Eiweißstickstoff im ccm. Levitas Irving versuchte zunächst diese Globuline in der Behandlung von 28 Masernfällen, wobei er auf den Husten, ganz besonders aber auf die toxischen Allgemeinerscheinungen achtete. Der Erfolg war in 25 Fällen ausgezeichnet, der Husten ging sofort zurück, desgleichen das Fieber. Es traten keine Lokalreaktionen und auch keine allergischen Erscheinungen auf. Nur in 3 Fällen war das Ergebnis negativ. Später benutzte der Autor diese Globuline auch, um mitigierte Masern hervorzurufen, wenn er in der Inkubationszeit injizierte. Auch hier waren die Globuline absolut wirksam. Bei Injektionen von 2 ccm traten in 13 von 18 Fällen mitigierte Masern auf. 5 Fälle konnten nicht beeinflußt werden, doch waren diese erst am 5. Inkubationstag gespritzt. 12 Kindern injizierte Levitas Irving 3 ccm seines Placentarextraktes, bevor sie mit Masernkranken in einem Hospital zusammengebracht wurden. Keines dieser Kinder erkrankte.

Schi Yoan Chou, ein chinesischer Forscher berichtet 1936 über Erfolge mit Placentartrockenextrakt. Er erwähnt dabei, daß die Fällung der einzelnen Eiweißfraktionen mit

Methylalkohol besser sei als die meist angewandte mit Ammoniumsulfat. Er erklärt, daß bis zum 4. und 5. Inkubationstag eine Dosis von 0,02 bis 0,025 g Protein pro kg. Körpergewicht genügt habe, um eine Abschwächung der Erkrankung oder völligen Masernschutz herbeizuführen.

Aus dem Harlem-Hospital in New York berichteten 1937 Morris Gleich und Mitarbeiter über gute Erfolge bei der prophylaktischen Behandlung von 56 masernverdächtigen Kindern mit Masernimmunglobulin („Lederle"), einem amerikanischen Placentarextraktpräparat. 50 Kinder, das sind 90%, blieben vor der Erkrankung völlig geschützt. Nur 5 erkrankten leicht bei einer Krankheitsdauer von vier Tagen. Im allgemeinen genügen nach diesem Autor 2 ccm zur Verhinderung oder Milderung der Krankheit, 4 ccm sollen sicheren Schutz gewähren. Die intramuskuläre Einspritzung des Mittels muß allerdings möglichst frühzeitig, d. h. am Anfang des Inkubationsstadiums erfolgen. Morris Gleich und Mitarbeiter sind der Ansicht, daß auch die bei Masern so gefährlichen Komplikationen durch das Mittel verhindert werden und halten deshalb seine Anwendung für stets angezeigt.

Die schon oben erwähnten Amerikaner Karelitz Samuel, Greenwald und A. J. Klein kommen bei ihren vergleichenden Untersuchungen über die Wirksamkeit der Placentarpräparate und des Erwachsenenserums in der Masernprophylaxe zu dem Ergebnis, daß Placentarpräparate und Erwachsenenserum, in gleichen Mengen gegeben, dieselben Erfolge bewirken. Karelitz Samuel und Karelitz Ruth heben die Bedeutung von Expositionsbedingungen beim Studium der Masernprophylaxe hervor; sie stellten weitgehende Unterschiede im Impferfolg fest, je nach dem, welchen Expositionsbedingungen die zu schützenden Kinder ausgesetzt waren. Sie untersuchten insgesamt 583 Kinder, die mit Masernkranken in Berührung gekommen und mit verschiedenen Präparaten (Erwachsenenserum, Immunglobulin, Placentarextrakten) gegen Masern immunisiert worden waren. Am größten war die Zahl

der Geschützten im Krankenhaus (85%). Am geringsten im Privathaus, besonders unter schlechten hygienischen Wohnungsverhältnissen. Hier betrug die Zahl der Geschützten nur 42%. Man müsse daher, so führt das Ehepaar Karelitz aus, bei der Verwertung passiver Immunisierungsverfahren gegen Masern der Exposition größere Beachtung schenken. Art und Dosierung der zu verabreichenden Schutzstoffe müssten in allen Fällen den jeweiligen Expositionsbedingungen angepaßt werden.

William Gunn verwandte während der Masernepidemie 1935/36 in London zur Prophylaxe Reconvaleszentenserum, Erwachsenenserum und Placentarextrakte verschiedener Herstellungsarten. Die Erfolge bei Anwendung von Reconvaleszenten- und Erwachsenenserum waren gleich gute. In rund 72% der Fälle konnte der Krankheitsausbruch verhütet werden. Demgegenüber war die günstige Wirkung der Placentarextrakte eine wesentlich geringere. Hierbei gab es bis zu 50% Mißerfolge.

Aus Liverpool berichtet W. E. Crosbie, daß er die besten Resultate in der Masernprophylaxe mit 15 ccm des Erwachsenenblutes (es erkrankten von 124 Immunisierten nur 33) bzw. 10 ccm des Placentarextraktes erzielen konnte. Im letzten Falle erkrankten nur 20 von 84 Immunisierten; es ergab sich also ein Schutz von 76%. Kleinere Dosen des Placentarextraktes seien weniger wirksam. Auch die Kleinkinder im Alter von 1—5 Jahren beanspruchten die volle Schutzdosis. Crosbie erwähnt besonders, daß die Injektion von Placentarextrakt stets reaktionslos vertragen wurde. Die Inkubationszeit der so Behandelten und trotzdem Erkrankten verlängerte sich bisweilen auf 21 Tage.

Bei einer Masernepidemie in einer Mädchenschule, so teilt der Engländer T. N. Parish mit, wurden von 83 Nichtgemaserten 44 in der Inkubation mit 4 ccm Placentarextrakt („Lederle") immunisiert. Hierdurch wurde das Auftreten der Masern weder verhütet, noch verzögert. Aber die Masern verliefen bei den Geschützten milder; das subjektive Befinden

war deutlich besser, die Temperatur ging rascher zur Norm zurück, und es traten weniger Komplikationen auf als bei den nicht geschützten Kindern.

Alice K. Montgomery berichtet ebenfalls über die Anwendung von Placentarextrakt. (Immunglobulin „Lederle"). 14 pertussiskranken Kindern, die noch nicht gemasert waren, wurde prophylaktisch das genannte Präparat intramuskulär injiziert, und zwar erhielten am 5. Inkubationstag 10 Kinder je 10 ccm, 4 Kinder je 5 ccm. In einem Fall traten am 16. Inkubationstage Fieber, Enanthem, Conjunktivitis, in einem zweiten am 21. Tag leichtes Fieber und ein morbilliformes Exanthem auf. Die anderen 12 (= 85%) erkrankten nicht.

Die Spanier Cid, Luis und Arturo Pulido, die über größere Erfahrung in der Anwendung von Placentarglobulin verfügen, kommen zu dem Schluß, daß man mit menschlichem Placentarextrakt, subcutan oder intramuskulär injiziert, in der Mehrzahl der Fälle Masern verhindern kann, wenn man vor dem 4. Inkubationstag und mindestens 10 ccm injiziert. In den Versagerfällen beobachteten die Autoren eine Verlängerung der Inkubationszeit bis zu 18 und 24 Tagen.

Cibils Aguirre, Raúl, Enrique J. Saubidet und Edmundo Smith Bunge (ebenfalls Spanier) sind im Gegensatz zu der Ansicht Crosbie's, der für Kinder ohne Rücksicht auf das Alter Dosen von mindestens 10 ccm fordert, um vollen Schutz zu erzielen, der Meinung, daß bei Kindern bis zu 5 Jahren eine kleinere Menge des Placentarextraktes als Schutzdosis ausreiche. Sie verwenden das Präparat nach folgenden Gesichtspunkten: Sie injizieren innerhalb der ersten 5 Inkubationstage bei Kindern bis zu 5 Jahren 5 ccm, bei älteren 10 ccm intramuskulär. Auch sie sagen, daß die Injektion ohne Gefahr allergischer Reaktionen wiederholt werden könne. Von 10 Kindern, die zusammen auf einem Saal lagen, erkrankten 2 an Masern. Die übrigen 8 wurden von den oben erwähnten Autoren 48 Stunden nach Erscheinen des Enanthems bei den Erkrankten mit je 5 ccm Placentarextrakt gespritzt.

Keines dieser Kinder erkrankte. Auch auf einer anderen Abteilung konnte eine beginnende Masernepidemie in dieser Weise unterdrückt werden.

Entsprechend dem Vorschlage von Golomb, 5 ccm Serum und 0,5 ccm Placentarextrakt zur Masernprophylaxe zu injizieren, wurden von den Russen Strouzkovsky, B. L. und R. M. Bjalik 540 Kinder in dieser Weise behandelt. 2300 Kontrollkinder wurden mit Erwachsenenserum und Placentarserum immunisiert. Entgegen den Angaben von Golomb war der Einfluß der Immunisierung mit Placentarextrakten lange nicht so wirksam wie der bei den mit Serum geschützten Vergleichskindern, sowohl was die Mitigierung wie auch die Verhinderung der Masernerkrankung anbelangt.

In Deutschland hat 1936 Paschlau auf Anregung des Hauptgesundheitsamtes der Stadt Berlin in Zusammenarbeit mit der wissenschaftlichen Abteilung der Sächsischen Serum-Werke A. G. die erstmalig von Mc. Khann und Fu Tang Chu angestellten interessanten Versuche und Berichte, eine Verhütung bzw. Abschwächung der Masern durch Placentarextrakt zu erzielen, einer eingehenden Nachprüfung unterzogen. Nach Voruntersuchungen mit ungereinigtem Extrakt, der zu leichten Temperatursteigerungen, örtlicher Schmerzhaftigkeit und bei Verabfolgung von 10 ccm 2 mal Kollapszustände hervorgerufen hatte, wurde ein hauptsächlich aus den Globulinen der Placenta bestehender wasserklarer Extrakt von gleichbleibender Haltbarkeit und gleichbleibendem Eiweißgehalt verwandt, mit dem Erfolg, daß keinerlei Reaktionen mehr beobachtet wurden und der Schutzeffekt größer geworden war. Jedoch wurden, um die Wirksamkeit zu erhöhen, in einer dritten Versuchsreihe statt wie bisher 5—8 ccm, jetzt 10—15 ccm gespritzt. Diese Gruppe umfaßt 38 Kinder im Alter von 2 bis 10 Jahren, ein Schutz trat in 55,3% ein. Dieses Ergebnis nähert sich dem von den Amerikanern Mc. Khann und Mitarbeitern erzielten Erfolgen, die bei 2740 Kindern in 64,3% den Ausbruch der Krankheit verhüten konnten. Paschlau empfiehlt daher

diese Methode der Masernprophylaxe und schlägt vor, bei Säuglingen 10 ccm und bei älteren Kindern 15–20 ccm des „Masernschutzextraktes S. S. Dresden“ zu injizieren. Es handelt sich bei dem Masernschutzextrakt S. S. Dresden um ein Präparat, das, ähnlich wie das amerikanische Mittel, aus Placenten gesunder Mütter gewonnen wird und deren Schutzstoffe in gereinigter Form enthält. Es bietet den Vorteil der sicheren Sterilität, ist vollkommen reizlos und unschädlich, da es frei von toxischen Eiweißabbauprodukten der Placenta ist. Die Anaphylaxiegefahr scheidet bei seiner Verabfolgung aus, da es sich um eine Lösung von arteigenem Eiweiß mit konstantem Gehalt handelt. Ein weiterer Vorteil ist die lange Lagerfähigkeit (bis zu 2 Jahren) und Haltbarkeit des Extraktes, sowie die stetige Injektionsbereitschaft und seine einfache technische Verabfolgung.

Noch in demselben Jahr berichtet H. G. Huber über seine Erfahrungen mit dem Masernschutzextrakt S. S. Dresden. Er wandte ihn auf der Kinderabteilung des Städt. Krankenhauses in Chemnitz an. Er spritzte bei 37 nichtdurchmaserten Kindern im Alter zwischen 2 und 12 Jahren (für 35 dieser Kinder konnte ein sicherer Kontakt mit dem Masernvirus angenommen werden) Schutzdosen von 10—20 ccm. Die Injektion wurde stets reaktionslos vertragen. Insgesamt blieben 28 Kinder masernfrei. Der Zeitpunkt der prophylaktischen Einspritzung bei diesen Kindern war in einem Falle der erste, 13 mal der zweite, einmal der dritte, 10 mal der vierte und 3 mal der fünfte Inkubationstag. Von den 9 erkrankten Patienten waren 1 am zweiten, 5 am vierten, 1 am fünften und 2 am achten Tag der Inkubation gespritzt. In allen jenen Fällen, bei welchen die Schutzdosis innerhalb der ersten 5 Inkubationstage verabreicht wurde, kam es mit Ausnahme eines Falles zu deutlicher Schutzwirkung. Entweder kam es zu völligem Ausbleiben der Erkrankung oder zu starker Abschwächung der Masern. In vier Fällen, wo nur unvollständige Masernsymptome auftraten, fanden sich Rhinitis, Husten, Conjunktivitis,

Enanthem, Koplik'sche Flecken, typische Temperaturerhöhung, aber kein Exanthem. In zwei Fällen trat morbilliforme Flekkung und in einem dritten Fall ein uncharakteristisches Exanthem auf. Bei einem Kind kam es zum Ausbruch einer leichten Masernerkrankung. In einem anderen Fall traten schwere Masern auf (nach einer Inkubationszeit von 28 Tagen). In zwei Fällen betrug die Inkubationsdauer je 15 und 18 Tage. Bei allen anderen Kindern war die Inkubationszeit normal.

Es ergab sich somit ein Schutz in 79% der Fälle, eine Mitigierung der Masern in 18% und ein Versagen in nur 3%. Bei 33% der Erkrankten war die Inkubationszeit wesentlich verlängert. In Anbetracht dieser Zahlen kommt H. G. Huber zu der Ansicht, daß die Erfolge bei Anwendung des Placentarextraktes einem Vergleich mit denen des Reconvaleszentenserums durchaus standhalten können.

1937 teilt Ursula Möller ihre mit dem Masernschutzextrakt S. S. Dresden an der Universitätskinderklinik in Leipzig erzielten Erfolge mit. Sie injizierte das Präparat bei 91 Kindern im Alter zwischen 3 Monaten und 5 Jahren. Die Kinder waren sichere Maserninkubanten und hatten nachweislich noch keine Masern durchgemacht. Bei einem Teil der Kinder, die erst zwischen dem 5. und 7. Inkubationstag gespritzt worden waren, zeigte sich eine Wirkung bei etwa nur 20%, während völliger Schutz bei Verabreichung von 10—15 ccm Placentarextrakt am ersten oder zweiten Inkubationstag in 97% der Fälle eintrat. Die Kinder wurden bis zum 25. und 30. Tage nach der Inkubation beobachtet. Ursula Möller ist der Ansicht, daß ein Schutz vor Masern mit dem Placentarextrakt nur erzielt werden kann, wenn er in den ersten beiden Inkubationstagen verabreicht wird.

1938 veröffentlichen die Deutschen Ferdinand Rohr, Leopold Frey und Hans Sehestedt unabhängig voneinander Erfahrungen mit dem Masernschutzextrakt S. S. Dresden.

Ferdinand Rohr berichtet über die Anwendung des Präparates im Kinderkrankenhaus in Kassel. 38 Kinder wur-

den der Infektionsmöglichkeit ausgesetzt. Alle Kinder erhielten 15 ccm Placentarextrakt an dem Tage, an dem der Infektionsträger sein Masernexanthem bekam. In 29 Fällen (= 76 %) wurde völliger Schutz erzielt, in drei Fällen (= 7 %) trat mitigierter Verlauf der Erkrankung auf. In 3 Fällen (= 7 %) war keinerlei Wirkung des Mittels zu sehen.

Leopold Frey prüfte die Wirkung des Masernschutzextraktes S. S. Dresden an der Universitätskinderklinik in Wien. 47 Kinder erhielten am 1. bis 4. Inkubationstag 10—25 ccm i. m. In etwa 80 % der Fälle konnte ein absoluter Masernschutz erreicht werden. Bei 9 Kindern, die trotz Verabreichung des Schutzextraktes Masern bekamen, verlief die Krankheit leicht. Nur in 1 Falle kam es zum Ausbruch schwerer Masern. Frey beobachtete bei den meisten Kindern etwa 12 Stunden nach der Injektion des Schutzextraktes vorübergehend Schmerzen und in einigen Fällen auch eine geringe Schwellung der Injektionsstelle. Nach der Ansicht von Frey beträgt die Dauer des Masernschutzes nach intramuskulärer Verabreichung des Schutzextraktes etwa 14 Tage. Die Dosierung müsse mindestens 10 ccm betragen.

Hans Sehestedt berichtet über 15 maserngefährdete Säuglinge, die im Rudolf-Hess-Krankenhaus mit jeweils 10 ccm Masernschutzstoff zwischen dem 1. und 2. Inkubationstag geschützt worden waren. 12 davon blieben masernfrei. 3 am 3. Inkubationstag geschützte Säuglinge bekamen Masern. Die Dauer der Schutzwirkung beträgt nach Sehestedt 3—4 Wochen.

Auf der 46. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 1938 sprach der schon oben erwähnte Autor H. G. Huber (Chemnitz) über seine weiteren Erfahrungen mit dem Masernschutzextrakt S. S. Dresden an Hand von 306 Fällen. Die Kinder wurden zwischen dem 1. und 8. Inkubationstag mit Schutzdosen von 10—25 ccm gespritzt. 78,8 % der Geschützten blieben masernfrei. Bei 10,4 % traten mitigierte Masern auf; in 10,8 % versagte der Schutz. In einigen wenigen Fällen kamen nach der Einspritzung vorübergehend Temperatur-

erhöhung, mehrstündige Schmerzhaftigkeit und geringe Schwellung der Injektionsstelle vor. Die Schutzdauer gibt Huber mit ungefähr 2—3 Wochen an.

Während der Diskussion, die sich diesem Vortrage Hubers anschloß, berichtete Catel als Vertreter der Leipziger Schule über ebenfalls günstige Erfolge nach der Anwendung von Placentarextrakt zur Masernverhütung. Allerdings sah er eine sichere Wirkung nur, wenn das Präparat in den ersten 2 Inkubationstagen injiziert wurde.

Im Gegensatz zu den günstigen Ergebnissen, die der Vortragende und Catel mit dem Masernschutzextrakt erzielen konnten, berichtet Goebel (Düsseldorf) von oft völligem Versagen des Präparates, nach dessen Einspritzung er sehr oft Lokalreaktionen (Temperaturerhöhung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle) auftreten sah.

Noeggerath (Freiburg) hebt in dieser Aussprache besonders die Schwierigkeit hervor, die bei der Beurteilung der Wirksamkeit des Masernschutzextraktes schon allein dadurch entstehe, daß der Placentarextrakt in seinen verschiedenen Herstellungsnummern verschieden wirksam sei.

Dieser Ansicht schließt sich auch Schmidt (Marburg) an. Er weist darauf hin, daß wir bisher noch kein Verfahren besitzen, um die für die Masernprophylaxe wirksamen Stoffe quantitativ zu messen. Er hofft zwar, daß dies durch die von Wenkelbach ermöglichte Züchtung des Masernvirus in Zukunft einmal gelingen wird. Erst von quantitativ standardisierten Präparaten könne man eine gleichmäßige prophylaktische Wirksamkeit erwarten. Vorderhand sei aber überhaupt noch nicht erwiesen, daß die aus Placentargewebe hergestellten, sogenannten Extrakte etwas Besonderes enthalten, was man nicht müheloser auch aus dem Placentarblut gewinnen könne Schmidt wendet sich sodann auch gegen die Annahme vieler Forscher, daß Präparate aus menschlichem Serum und Blut für Menschen ganz indifferent seien; sowohl bei der ersten wie

auch bei der zweiten Injektion habe er Sofortreaktionen wie auch solche im Sinne einer Serumkrankheit auftreten sehen.

Im Anschluß daran berichtet Selter (Solingen) sogar über schwerste toxische Erscheinungen nach der Injektion des Masernschutzextraktes, die er bei einem 11 Monate alten Säugling beobachtete. Am Tage nach der Injektion traten Bewusstlosigkeit, Erbrechen und üble Stühle auf. Der bedrohliche Zustand hielt 3 Tage an. 3 Wochen nach der Einspritzung erkrankte der Säugling dann an mitigierten Masern. In Anbetracht dieses Falles ist Selter (Solingen) wie Schmidt der Meinung, daß Präparate, die aus menschlichem Blut und Serum hergestellt werden, nicht immer unschädlich für den Menschen sind.

Ungünstiger als die Berichte der meisten Autoren über die Wirksamkeit des Masernschutzextraktes S. S. Dresden in der Masernprophylaxe lautet ein Aufsatz H. G. Peters, der über Erfahrungen mit dem Masernschutzstoff an der Universitätskinderklinik in München berichtet. Bei 15 Kindern wurde die Wirkung des Placentarextraktes geprüft. Verfasser beobachtete dabei kritisch, wann die Masern angesteckt worden waren und wie wahrscheinlich das Angehen der Infektion unter Berücksichtigung von Alter und sonstigem Immunitätszustand war. 4 der infizierten Kinder hatten vom Placentarextrakt einen Gewinn im Sinne eines vollkommenen Schutzes. 2 Kinder waren nur vorübergehend geschützt. In 2 Fällen verlief die Erkrankung in milder Form. Unter den 7 erfolglos mit 10—20 ccm i. m. gespritzten Kindern beobachtete Peters eine Verlängerung der Inkubationszeit und in einzelnen Fällen eine geringe Abschwächung der Prodromalzeichen. Peters ist der Ansicht, daß ein Schutz von Placentarextrakt nicht mehr erwartet werden kann, wenn die Verabfolgung nach dem 2. Inkubationstag vor sich ging. Schädliche Nebenwirkungen des Präparates sah der Verfasser nie.

Wie sich aus den vorliegenden Berichten des In- und Auslandes ergibt, muß man, um die Wirksamkeit des Placentar-

extraktes in der Masernprophylaxe beurteilen zu können, verschiedene wesentliche Momente beachten:

1. Es kommt darauf an, an welchem Tag nach stattgefundener Maserninfektion der Placentarextrakt injiziert wird.
2. Die Menge des Placentarextraktes, die injiziert wird, ist von Bedeutung.
3. Das Alter der mit Masern infizierten Kinder spielt eine Rolle.
4. Bei Säuglingen bis zu einem halben Jahr muß man an die noch von der Mutter mitgegebenen Immunstoffe denken.
5. Es muß die Frage der wahrscheinlichen oder sicheren Infektionsmöglichkeit d. h. „Exposition" beantwortet werden.
6. Man muß den Gesundheitszustand der Kinder im Zeitpunkt der Infektionsmöglichkeit, sowie auch die Erkrankung beachten, deretwegen die Kinder in klinischer Behandlung gestanden haben, als sie der Infektion ausgesetzt wurden.

Die Anwendung des Placentarextraktes wird von den meisten Autoren in gleicher Weise gehandhabt. Sie sind fast alle der Ansicht, daß ein sicherer Schutzeffekt mit Placentarextrakt nur in den ersten 4 Inkubationstagen erzielt werden kann und injizieren das Präparat daher innerhalb dieser Zeit. Nur wenige (Peters, Catel, Möller,) nehmen an, daß eine Schutzwirkung von Placentarextrakt nicht mehr erwartet werden kann, wenn man ihn nach dem 2. Inkubationstag anwendet.

Als wirksamste Dosis der intramuskulär injizierten Menge wird in den meisten Fällen 10—20 ccm angegeben. Nur die Amerikaner Mc. Khann, Levitas Irving und M. Gleich verabfolgen auch geringere Mengen von 3 und 5 ccm. Paschlau macht einen Unterschied in der Dosierung zwischen Säuglingen, denen er 10 ccm spritzt und älteren Kindern, denen er 15—20 ccm gibt. Ähnlich dosieren die beiden Spanier Cibils Aguirre und seine Mitarbeiter, die bei Kindern unter 5 Jahren 5 ccm und bei Kindern über 5 Jahren 10 ccm injizieren.

Mit einer Ausnahme sahen fast alle Forscher niemals ernsthafte, schädliche Nebenwirkungen des Präparates. Vorübergehende Lokalreaktionen wie Temperaturerhöhungen, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle beobachteten Frey, Huber, Goebel, Schmidt. Von schweren, toxischen Erscheinungen, auftretend nach Gaben von Placentarextrakt, wird nur in einem Falle von Selter berichtet.

Die Dauer der durch Placentarextrakt verliehenen Schutzwirkung beträgt nach Ansicht der meisten Autoren 2 Wochen (Huber, Mc. Khann und andere). Bei erfolgloser oder zu später Injektion (am 5. Inkubationstag) sahen die meisten Forscher eine Mitigierung sowie einen kurzen Verlauf der Erkrankung und eine Verringerung der Komplikatonen. (Huber, Frey, Rohr, Peters, Mc. Khann, Levitas Irving, M. Gleich, Bazán Florencio, Sujoy, Montgomery). Viele Autoren (Crosbie, Montgomery Pulido, Huber u. a.) beobachteten nach Injektion von Placentarextrakt eine wesentliche Verlängerung der Inkubationszeit. (21—28 Tage).

Das Alter der Kinder, denen Placentarextrakt zur Masernverhütung injiziert wurde, wird nur von wenigen Autoren angegeben (Huber, Möller, Sehestedt). Ebenso wird auf die Frage der wahrscheinlichen oder sicheren „Exposition" nur von wenigen Autoren eingegangen. Die Krankheit, deretwegen die Kinder in klinischer Behandlung standen, der Gesundheitszustand und die jeweilige Abwehrkraft des Körpers im Zeitpunkt der Infektion werden nur in den seltensten Fällen berücksichtigt.

Das Außerachtlassen dieser Faktoren sowie die Unmöglichkeit, die Infektiosität der Infektionsquelle und die Intensität des jeweiligen Kontaktes zu bestimmen, sind vielleicht die Gründe für die Verschiedenheit der Meinungen in- und ausländischer Forscher bezüglich der Wirksamkeit des Placentar extraktes in der Masernprophylaxe. Ferner ist die Schwierigkeit, nicht immer sagen zu können, ob ein Kind nicht schon gemasert, also evtl. schon immun ist, vielleicht mitbestimmend

dafür, daß die Ansichten der einzelnen Autoren über den Wert des Placentarextraktes noch keineswegs einheitlich sind.

Die meisten Autoren urteilen günstig über das Präparat. (Paschlau, Huber, Möller, Catel, Frey, Rohr, Sehestetd, vom Auslande Mc. Khann, Bazán, Florencio, Sujoy, Levitas Irving, Gleich, Karelitz, Crosbie u. a.). Sie berichten über Schutzerfolge, von 60 bis zu meist 80 und 90% manchmal sogar bis zu 100%. Im Gegensatz dazu veröffentlichen Goebel, Selter, Peters, vom Auslande Gunn, Parish, Strouzkovsky, Mißerfolge in 60 und noch mehr Prozent der Fälle.

Anschließend möchte ich hier über einige Fälle aus unserer Klinik berichten, bei denen Placentarextrakt prophylaktisch angewandt wurde:

1. Der $3^1/_2$ Jahre alten S.B., die wegen einer Bronchitis in klinischer Behandlung stand, wurde an dem Tag, an dem der Infektionsträger (der im selben Zimmer lag) sein Masernexanthem bekam, 15 ccm Masernschutzstoff S.S. Dresden injiziert. Nach sieben Tagen traten Enanthem, Kopliksche Flecken, nach weiteren 2 Tagen ein hämorrhagisches Masernexanthem auf. Die Krankheit verlief schwer und mit hohem Fieber. Am 10. Tage bekam das Kind eine schwere Otitis, die eine Antrotomie nötig machte.

   In diesem Falle sahen wir also trotz rechtzeitiger Injektion weder eine prophylaktische Wirkung von Placentarextrakt noch eine Abschwächung des Krankeitsverlaufes, noch eine Verhinderung der Komplikationen.
2. Dem $6^1/_2$ Jahre alten R.M., der wegen Anaemie und Bronchitis in klinischer Behandlung stand, wurden am Tag vor der Entlassung, an dem eine Maserninfektionsmöglichkeit bestanden hatte, (auf der Station waren Masern ausgebrochen) 15 ccm Placentarextrakt injiziert. Von den Eltern erfuhren wir, daß bei diesem Kinde 14 Tage nach der Entlassung, also nach normaler Inkubationsdauer, mittelschwere Masern aufgetreten waren, die komplikationslos verliefen.

In diesem Falle konnte also keinerlei Wirkung des Placentarextraktes festgestellt werden.

3. Der $5^1/_2$ Jahre alten Chr. R., die in klinischer Beobachtung stand und in demselben Zimmer wie der Infektionsträger lag, wurden am 3. Inkubationstage 10 ccm Placentarextrakt injiziert. Nach 8 Tagen wurde Enanthem und Koplik'sche Flecken beobachtet. Nach 3 weiteren Tagen trat ein typisches Masernexanthem auf. Die Krankheit verlief mittelschwer. Auch in diesem Falle konnte keine Verhütung oder Beeinflussung der Krankheit durch Placentarextrakt erzielt werden.
4. Dem wegen Hilus-Tbc. in der Klinik liegenden A. G. wurden am 7. Inkubationstage 15 ccm Placentarextrakt injiziert. 4 Tage darauf traten mittelschwere Masern auf, die komplikationslos verliefen. Eine Abschwächung der Erkrankung durch die für einen Schutzeffekt zu späte Injektion konnten wir nicht beobachten.
5. Der $3^1/_2$ Jahre alten E. R., die wegen fraglicher Hilus Tbc. zur Aufnahme gekommen war, wurde an dem Tage, an dem der Injektionsträger (der im selben Zimmer lag) das Masernexanthem bekam, 15 ccm Placentarextrakt injiziert. 10 Tage darauf traten Enanthem und Koplik'sche Flecken, 2 Tage später Masernexanthem auf. Das Kind machte mittelschwere Masern durch. Die Erkrankung verlief ohne schwere Komplikation und fieberlos. Wir nahmen an, daß dieser fieberlose Krankheitsverlauf vielleicht auf die abschwächende Wirkung des Placentarextraktes zurückzuführen war.
6. Dem wegen Anorexie auf der selben Station wie der Infektionsträger liegenden 5 Jahre alten L. A. wurden an dem Tag, an dem eine Infektionsmöglichkeit angenommen wurde, 15 ccm Placentarextrakt injiziert. Nach der Injektion auftretendes Fieber wurde, da kein anderer Grund dafür ersichtlich war, auf diese zurückgeführt. 14 Tage nach der Schutzimpfung trat Enanthem und nach weiteren 2 Tagen Masernexanthem auf. Koplik'sche Flecken konnten in diesem Falle

nicht beobachtet werden. Der Krankheitsverlauf war mittelschwer, fieber- und komplikationslos. (Abschwächende Wirkung vom Placentarextrakt?)

7. Dem 6 Jahre alten A. W., der wegen Anaemie in klinische Behandlung kam und auf derselben Station wie der Infektionsträger lag, wurden am Tage der Aufnahme, also am ersten Inkubationstage 20 ccm Placentarextrakt verabfolgt. Er reagierte darauf mit einem vorübergehenden Temperaturanstieg von 37,7°. Nach 15 Tagen, als noch keine Masernerscheinungen aufgetreten waren, und man annahm, daß die Schutzwirkung des Placentarextraktes nicht mehr andauere, wurden dem Kinde noch einmal 10 ccm Placentarextrakt injiziert. 2 Tage nach dieser zweiten Injektion traten Enanthem und nach 3 weiteren Tagen Masernexanthem auf. Koplik'sche Flecken wurden nicht gesehen. Die Krankheit verlief nach anfänglichem hohem Fieber von 39,7° mittelschwer. Es wurde also nach Anwendung von Placentarextrakt bei diesem Kind eine Verlängerung der Inkubationszeit (17 Tage bis zum Erscheinen der Prodromalzeichen, 20 Tage bis zum Ausbruch des Exanthems) beobachtet.
8. Dem auf derselben Station wie der Infektionsträger liegenden 12 Jahre alten H. B., der wegen Sepsis in klinischer Behandlung stand, wurden 20 ccm Placentarextrakt verabfolgt. Die Einspritzung erfolgte an dem Tage, an dem bei dem Infektionsträger das Masernexanthem auftrat. Das Kind erkrankte nicht an Masern. In diesem Falle bestand die Wahrscheinlichkeit, daß der Schutz vor der Erkrankung durch die Injektion von Placentarextrakt erzielt worden war. Auf der anderen Seite erkrankte aber ein auf derselben Station liegendes Kind, das keine prophylaktische Einspritzung erhalten hatte, auch nicht an Masern, sodaß man an eine evtl. geringere Infektiosität der betreffenden Infektionsquelle denken mußte.

Neben Placentarextrakt wurde von uns in der Masernprophylaxe auch Homoseran angewandt. Dieses Präparat wird aus dem

Retroplacentarblut gesunder, gebärender Frauen gewonnen, und soll nach den Angaben von Küstner (Leipzig) eine ähnliche oder dieselbe schützende Wirkung haben wie der Placentarextrakt. Küstner nimmt wie die meisten Autoren an, daß die in der Placenta vorhandenen Schutzstoffe aus dem mütterlichen Blute stammen und schlug daher vor, das bei der Geburt abfallende Retroplacentarhaematom der Therapie nutzbar zu machen. Auf seine Anregung hin wurde das Präparat „Homoseran" 1935 von den Anhaltischen Serumwerken Berlin erstmalig hergetellt. Berichte über Ergebnisse, die mit diesem Präparat in der Masernprophylaxe erzielt wurden, sind meines Wissens bisher nicht veröffentlicht worden. Wir wandten Homoseran in folgenden Fällen an:

1. Dem wegen intestinalen Infantilismus zur Aufnahme gekommenen G. Sch. ($1\,^3/_4$ Jahr alt) wurden am Tage, bevor der Infektionsträger, der im selben Zimmer lag, sein Exanthem bekam, 20 ccm Homoseran injiziert. Die Injektion erfolgte also ungefähr am 3. Inkubationstage. 7 Tage darauf traten Enanthem, Koplik'sche Flecken und nach weiteren 4 Tagen Masernexanthem auf. Die Krankheit verlief mittelschwer und komplikationslos. Es wurden also in diesem Falle weder eine Verhütung der Masern noch eine Abschwächung der Erkrankung beobachtet.
2. Der 6 Jahre alte K. O., der wegen Bronchitis in die Klinik eingewiesen wurde, erhielt am Tage der Aufnahme, da Masern auf der Station waren, 10 ccm Homoseran injiziert. Das Kind wurde nach 3 Tagen entlassen. Auf Anfragen bei den Eltern erfuhren wir, daß 14 Tage nach der Aufnahme in die Klinik, also nach normaler Inkubationsdauer, mittelschwere Masern aufgetreten waren.
3. Dem 4 Jahre alten A. H. wurden an dem Tage, an dem der Infektionsträger sein Masernexanthem bekam, 20 ccm Homoseran injiziert. (Das Kind lag in demselben Zimmer wie der Infektionsträger). Nach 8 Tagen traten Enanthem, Koplik'sche Flecken und nach weiteren 2 Tagen Masern-

exanthem auf. Der Krankheitsverlauf war mittelschwer. Komplikationen stellten sich nicht ein.

Auch in diesen beiden letzten Fällen konnten wir keinerlei Beeinflussung der Erkrankung durch Homoseran feststellen.

Wir injizierten Placentarextrakt bzw. Homoseran (i. m.) bis auf einen Fall immer innerhalb der ersten 4 Inkubationstage. Die Präparate wurden bei Kindern im Alter von 1—12 Jahren verabfolgt. Unsere prophylaktische Behandlung betraf sowohl Kinder, deren Resistenz herabgesetzt war, sowie auch Kinder, die sich in gutem Allgemeinzustand befanden. Eine Schutzwirkung beobachteten wir nach Anwendung von Placentarextrakt in nur einem Falle. Ernsthafte, schädliche Nebenwirkungen des Präparates mit Ausnahme von zweimaligem Auftreten vorübergehender Temperaturerhöhungen sahen wir nie. Ebenso konnten wir keine durch die Injektion bedingten Lokalreaktionen feststellen. So erfreulich auch die Wirkung des Placentarextraktes in Bezug auf eine Mitigierung der Erkrankung ist, so ist die andere Erscheinung, daß nach Anwendung des Präparates sich die Inkubationszeit wesentlich verlängern kann, meiner Ansicht nach für einen klinischen Betrieb sehr unangenehm. Durch die Unmöglichkeit, die Kontagiosität eines solchen Maserninkubanten zu beurteilen, weiß man auch nie, wie lange die Isolationszeit eines solchen Falles zu bemessen ist. Hausendemien können so erheblich in die Länge gezogen werden, aber auch im Privathaushalt entstehen erhebliche Schwierigkeiten.

Wenn auch die geringe Anzahl unserer Fälle kein abschließendes Urteil über die Wirksamkeit des Placentarextraktes bzw. des Homoserans in der Masernprophylaxe zulässt, so zeigen unsere Erfahrungen doch deutlich, daß man im Placentarextrakt bzw. Homoseran keineswegs ein sicher wirkendes Schutzmittel gegen Masern sehen kann. Wir müssen uns also der Meinung der Autoren anschließen, die über negative Ergebnisse der Schutzimpfung mit Placentarextrakt berichten; als bisher bestes Mittel in der Masernprophylaxe muß auch heute

noch das Masernreconvaleszentenserum bezeichnet werden. An zweiter Stelle stehen dann reaktiviertes Masernschutzserum und Erwachsenenblut.

Literaturangabe:

v. Groer: „Die Masern", Handbuch d. Dtsch. Kinderheilkunde, Bd. II, 1931.
Rietschel, Huber, Lorenz, Mai: „Masernprophylaxe durch Placentarextrakt", Zentralblatt f. Kinderheilkunde, Bd. 1934—1939.
Caronia: „Masernprophylaxe", Ergebnisse inn. Med. 32, 1927.
Paschlau: „Masernschutz durch Placentarextrakt", Münchener med. Wochenschr. 1936 I.
H. G. Huber: „Masernprophylaxe mit Masernschutzextrakt S. S. Dresden", Mschr. Kinderheilkunde 65, 1936.
Ursula Möller: „Masernschutz durch Placentarextrakt", Mschr. Kinderheilkunde, 69, 1937.
Ferdinand Rohr: „Masernschutz durch Placentarextrakt", Dtsch. med. Wschr. 1938 I.
Leopold Frey: „Erfahrungen mit dem Masernschutzextrakt S. S. Dresden", Med. Klinik 1938 I.
Hans Sehestedt: „Erfahrungen mit dem neuen Masernschutzstoff" Kinderärztl. Praxis 9, 1938.
Heinz Georg Peters: „Placentarextrakt zur Verhütung des Masernausbruches", Zeitschr. f. Kinderheilkunde 59, 1938.
Mc. Khann, Charles F., Fu Tang Chu: „Use of placental extrakt in prevention and modification of measles", Amer. J. Diss. Children 45, 1933.
Mc. Khann, Charles F., Fu Tang Chu: „The prevention and modification of Measles", J. amer. med. Assoc. 109, 1937.
Levitas Irving: „Treatment, modification and prevention of measles by use of immune globulin (human)„ J. amer. med. Assoc. 105, 1935.
Karelitz Samuel, Greenwald, A. J. Klein: „Placental immunity", J. Pediatr. 13, 1935.
W. E. Grosbie: „Prevention of measles", Brit. med. J. Nr. 4035, 1938.
Salazar de Souza: „L'immunisation contre la rougeole par le sang des placentes." Arch. Med. Enf. 35, 1932.
Montgomery Alice K.: „Immune globuline („Lederle") in the prevention of measles." Brit. med. J. 128, 1937
Parish T. N.: „The use of placental extrakt in an epidemic of measles." Brit. med. J. Nr. 4044, 1938
Accordini: Clin. pediatr. Nr. 15, S. 572, 1933.
Küstner: „Über Anwendung arteigenen Serums („Homoseran") Münch. med. Wschr. 1935, 42

Baar: „Über Masernprophylaxe“ Dtsch. med. Wschr. 1938, 1
Von Pfaundler, Jürgensen, Heubner, Henneberg, Degkwitz, Herrman, Rietschel, Knauer, Schilling, Kleinschmidt, Comby, Hiroishi, Okamoto, Castellini, Savini, Richardson, Connor, Sindoni, Tunicliff, Taniguchi, Hosokawa, Kuga, Terada, Nicolle, Conseil, Galli und Brather.
Zitiert im Handbuch d. deutschen Kinderheilkunde, Bd. II, 1931

Lebenslauf.

Am 2. März 1915 wurde ich, Ursula Schmittdiel, zu Berlin als Tochter des Rechtsanwaltes Dr. Kurt Schmittdiel und seiner Ehefrau Franziska, geb. Zuhorn, geboren. Von Ostern 1925 bis Ostern 1934 besuchte ich die realgymnasiale Studienanstalt in Gleiwitz in Oberschlesien, wo ich am 6. März 1935 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend genügte ich von Mai—Oktober 1934 meiner Arbeitsdienstpflicht in Voerde bei Hagen in Westfalen. Im Wintersemester 1934/35 begann ich an der Universität in Freiburg das Medizinstudium. Nach 2 Semestern legte ich den I. Teil in Rostock, nach 3 weiteren Semestern den II. Teil der ärztlichen Vorprüfung in München ab. Weitere Semester studierte ich an der medizinischen Akademie in Düsseldorf, an den Universitäten in Breslau, Berlin und Bonn. Nach 10 Studiensemestern begann ich in Bonn nach dem Sommersemester 1939 mit meinem Staatsexamen, das ich bei Ausbruch des Krieges abbrechen mußte. Im September 1939 erhielt ich wegen den zeitlichen Umständen vorzeitig die Approbation.